

薬事・食品衛生審議会薬事分科会
化学物質安全対策部会化学物質調査会
委員名簿

	氏名	所属
1	有馬 郷司	(独)水産総合研究センター瀬戸内海区水産研究所化学環境部長
2	井上 達 (座長)	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
3	江馬 眞	国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室長
4	清水 英佑	東京慈恵会医科大学教授
5	西原 力	国立大学法人大阪大学名誉教授
6	林 眞	国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部長
7	廣瀬 雅雄	国立医薬品食品衛生研究所病理部長
8	前川 昭彦	(財)佐々木研究所所長
9	安田 峯生	国立大学法人広島大学名誉教授
10	吉岡 義正	国立大学法人大分大学教授
11	渡部 烈	日本薬科大学教授

化学物質審議会
審査部会
委員名簿

	氏 名	所 属
1	池田 正之	国立大学法人京都大学名誉教授
2	内田 直行	日本大学教授
3	北野 大	淑徳大学教授
4	清水 英佑	東京慈恵会医科大学教授
5	竹下 達也	和歌山県立医科大学教授
6	西原 力 (部会長)	国立大学法人大阪大学名誉教授
7	藤木 素士	熊本県環境センター所長
8	前川 昭彦	(財) 佐々木研究所所長
9	米澤 義堯	(独) 産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター

中央環境審議会環境保健部会
化学物質審査小委員会
委員名簿

	氏 名	所 属
臨時委員 (委員長)	中杉 修身	上智大学教授
臨時委員	池田 正之	国立大学法人京都大学名誉教授
臨時委員	白石 寛明	(独) 国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター長
臨時委員	吉岡 義正	国立大学法人大分大学教授
臨時委員	若林 明子	淑徳大学教授
専門委員	青木 康展	(独) 国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター健康リスク評価研究室長
専門委員	井上 達	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
専門委員	日下 幸則	国立大学法人福井大学教授
専門委員	五箇 公一	(独) 国立環境研究所生物多様性の減少機構の解明と保全プロジェクトグループ侵入生物研究チーム総合研究官
専門委員	田辺 信介	国立大学法人愛媛大学教授
専門委員	和田 勝	国立大学法人東京医科歯科大学教授

水溶性ポリマーの生態毒性について

米国TSCA (Toxic Substances Control Act) では、製造前届出 (PMN) を免除するポリマーの要件を定めているが、このポリマー免除の設定基準については「Ecological Assessment of POLYMER (Strategies for Product Stewardship and Regulatory Program)」(1997)において示されているところである。

この中で、水溶性ポリマーの生態毒性については、ポリマーの持つ電荷によって評価を行うことが可能であるとされ、以下のとおり整理されている。

電荷の種類	生態毒性 (一般論)	備 考
カチオン性	高い	米国 TSCA では免除対象から除外されている。
アニオン性	中程度	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>Poly(aromatic acids)</u> (スルホン酸、カルボン酸によるもの) の多くは、水生生物に中程度の毒性を示し、その作用機作は不明。 ・ Poly(aliphatic acids)は藻類にのみ中程度の毒性を示すが、その作用は水中の必須金属をキレートすることによるものであり、カルシウムイオンの濃度を上げることなどで毒性を打ち消すことができる。
非イオン性	低い	非イオン性ポリマーは一般には毒性は弱い <u>が、界面活性作用のあるものは水生生物に有毒。</u>
両性イオン性	カチオン・アニオン比率による	両性イオン性ポリマーの毒性は、 <u>正電荷密度とカチオン・アニオン比率による。</u>

特定化学物質及び監視化学物質の要件及び評価のための試験項目について

	要 件 ※ () 内は法律上の規定	評価のための試験項目
第一種特定化学物質 (注)人及び高次捕食動物への長期毒性を有することがいずれも明らかでない場合には第一種監視化学物質として判定される。	難分解性である (自然的作用による化学的变化を生じにくいもの)	微生物等による化学物質の分解度試験
	高濃縮性である (生物の体内に蓄積されやすいもの)	魚介類の体内における化学物質の濃縮度試験 又は 1-オクタノールと水との間の分配係数測定試験
	人への長期毒性を有する (継続的に摂取される場合には、人の健康を損なうおそれがあるもの) 又は	化学物質の慢性毒性試験、生殖能及び後世代に及ぼす影響に関する試験、催奇形性試験、変異原性試験、がん原性試験、生体内運命に関する試験及び薬理学的試験
	高次捕食動物への長期毒性を有する (継続的に摂取される場合には、高次捕食動物の生息又は生育に支障を及ぼすおそれがあるもの)	ほ乳類の生殖能及び後世代に及ぼす影響に関する試験並びに鳥類の繁殖に及ぼす影響に関する試験
第二種監視化学物質 ○ r 第三種監視化学物質	難分解性である (自然的作用による化学的变化を生じにくいものであるもの)	微生物等による化学物質の分解度試験
	高濃縮性ではない* (生物の体内に蓄積されにくいもの)	魚介類の体内における化学物質の濃縮度試験 又は 1-オクタノールと水との間の分配係数測定試験
	人への長期毒性の疑いを有する (第二種監視化学物質) (継続的に摂取される場合には、人の健康を損なうおそれがあるものに該当する疑いがあるもの)	ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験並びに細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験による変異原性試験
	生態毒性を有する (第三種監視化学物質) (動植物の生息又は生育に支障を及ぼすおそれがあるもの)	藻類生長阻害試験、ミジンコ急性遊泳阻害試験及び魚類急性毒性試験

* 「難分解性」、「高濃縮性」及び「生態毒性あり」(高次捕食動物への毒性なし)の化学物質も第三種監視化学物質に該当することもあり得る。

第一種特定化学物質に関する毒性評価一覧

物質名	ポリ塩化ビフェニル(PCB)	ポリ塩化ナフレン	ヘキサクロベンゼン	アトリン	ディルトリン	インドリン	DDT	クロルデン(クロルデン類)	ヘプタクロル(クロルデン類)	ビス(トリブチルスズ)=林ド
指定年月日	S49. 6. 7	S54. 8. 14	S54. 8. 14	S56. 10. 2	S56. 10. 2	S56. 10. 2	S56. 10. 2	S61. 9. 17	S61. 9. 17	H1. 12. 27
慢性毒性	[ラット雄 混餌] 100ppm 肝重量増加	[マウス] 肝細胞の壊死、変性等、 間質の線維化等の肝障害 肝硬変様の非可逆的変化の可能性				[ラット 混餌] 雄50ppm、雌25ppm以上 で死亡率の上昇 50ppm以上で外部刺激 に対する感受性の亢進、 時に痙攣 25ppm以上の死亡動物 には脳、肝、腎及び副腎 に、50ppm以上の生存動物 には肝臓に、それぞれ瀰漫性 変性	[ラット 混餌] 400ppm以上で神経症状、 用量相関性のある死亡率の 上昇 すべての投与群(100~ 800ppm)で肝障害を示す 病理所見	[マウス 経口] 12. 5ppmでGOT、GPTの 異常 5. 12. 5ppmで肝腫大、 雄で肝細胞変性、壊死 [ラット 経口] 25ppmで肝腫大、雄では 肝細胞壊死 [イヌ 経口] 15. 30ppmでTTT、Alpの 異常、用量依存の肝重量 増加 30ppmで肝相対重量増加 と肝細胞の変化 他に甲状腺への影響	[ラット 混餌] 45ppmで肝障害と認めら れる肝細胞の組織学的 変化 [ラット 経口] 5mg/kgで肝、腎及び脾臓 に病理所見他に甲状腺へ の影響	[ラット 経口] 3~12mg/kgで胸腺重量低 下。 6mg/kg以上で副腎重量の 増加 [ラット 混餌] 80mg/kgで貧血症状、甲 状腺重量の低下 100ppm以上で出血傾向 胸腺相対重量減少、副腎 相対重量の増加 300ppmで死亡率増加、 るい瘦、貧血症状 50ppmで体重減少、貧血 症状、甲状腺重量減少、 副腎重量増加、リンパ球 減少等 25ppm以上で体重増加抑 制、出血傾向、血液凝固 時間の延長 80ppmでリンパ球数減少、 胸腺重量減少、血清IgGの 減少とIgMの増加
生殖能及び後世代に及ぼす影響	[マウス 混餌] 500ppmで、F2で催奇形 作用は否定できず		[ラット] 妊娠率低下、児動物生存 率及び体重の低下		[ラット 混餌] 0. 24ppm以上で妊娠率 低下					
催奇形性	[ラット 混餌] 50ppm催奇形作用認め ず				[ラット 混餌] 0. 08ppmで児動物に脳 浮腫や水頭などの病理 所見					[ラット 経口] 11. 7mg/kg以上で母動物 の体重増加抑制、児動物 の口蓋裂や骨格形態異常 の発生頻度増加 [ラット 経口] 10mg/kgで母動物体重増 加抑制、一腹児数減少、 出生児成長抑制、児動物 の腔開口遅延、脳重量低 下等 [マウス] 胎児前肢芽培養液中への 添加で発育阻害作用 催奇形性とは断定不可
がん原性	[ラット 混餌] 154~616ppm 肝良性腫 瘍		[ハムスター混餌] 50ppm 肝、血管、甲状腺 等への腫瘍	[マウス雄 混餌] 4. 8ppm 用量相関性 のある肝腫瘍 プロモーター作用有	[マウス雄 混餌] 2. 5. 5ppm 用量相関 性のある肝腫瘍 プロモーター作用有		[マウス 混餌] 雄2ppm、雌10ppm以上 で肝腫瘍 [ラット] 500ppmで肝腫瘍プロモ ーター作用有	[マウス] 肝腫瘍の発生増加 [ラット] 催腫瘍性認めず催腫 瘍性の有無は結論に至 らず	[マウス] 肝腫瘍の発生増加 [ラット] 催腫瘍性認めず催腫 瘍性の有無は結論に至 らず	[ラット 混餌] 0. 5~50ppmで下垂体腺 腫、副腎褐色細胞腫・上 皮小体腺腫発生増加 膀胱癌の発生(頻度が低 く、用量相関認めず)
生体内運命	[マウス 経口] 100µg/day 4ヶ月で150µg程度蓄 積						ヒト体内でDDEに変化 して長期間残留 DDEの250ppm混餌投与 で肝腫瘍	動物における排泄は遅 く、動物体内に蓄積 増加-4P-450の顕著な 誘導	体内で代謝されて毒性 の強いヘプタクロル・ 林ドに変化 この化合物の排泄は遅 く、脂肪組織等に蓄積	ラット経口の吸収率20~ 50%。消化管吸収不良。 3日後までに約70%が 糞便中に排泄。腸肝循環 の可能性。尿中排泄は代 謝物。肝、腎に多く分 布。脂肪、脳にも分布 血漿中濃度は低い 血中半減期:14時間 脳中半減期:6. 6日
変異原性								プロモーター試験(+) Ames. 染色体:弱い(+)	プロモーター試験(+) 染色体:弱い(+)	Ames. 染色体、小核で 一部(+). 弱い変異原性
その他	PCB混入食用油の摂取 により、眼脂の増加、 爪の変色、嘔吐等		ヘキサクロベンゼンにて 殺菌した種子用小麦の 誤食により、晩発性皮膚 アレルギー症の発症			インドリン汚染小麦粉原 料の摂取で悪心、嘔吐、 頭痛、腹部不快感、痙 攣、意識喪失等 含量:48~1807ppm		ヒトで嘔吐、痙攣等の急 性中毒症状 シクロヘキサン、トラン スクロルデン、ヘプタ クロル、ナフクロル等 を含む混合物	ヘプタクロルはクロル デンの成分。毒性テ タもクロルデンと同様 の傾向	ミコトリアでの酸化的 リン酸化の阻害等と推 定 皮膚等に刺激作用 トリブチルスズ化合物 はト赤血球を溶血
ADI	5µg/kg/day			0. 1µg/kg/day	0. 1µg/kg/day	0. 2µg/kg/day	5µg/kg/day	1µg/kg/day	0. 5µg/kg/day	

物質名	N, N'-ジトリル-p-フェニレンジアミン N-トリル-N'-キリル-p-フェニレンジアミン N, N'-ジキリル-p-フェニレンジアミン	2, 4, 6-トリ-tert-ブチルフェノール	トキサフェン	マイレックス	2, 2, 2-トリクロロ-1, 1-ビス (4-クロロフェニル) エタ ノール (別名ケルセン又は ジコホル)	ヘキサクロロブタ-1, 3- ジエン
指定年月日	H12. 6. 7	H12. 8. 14	H14. 9. 4	H14. 9. 4	H17. 4. 1	H17. 4. 1
慢性毒性	[ラット 混餌] 0. 02%以上で (♀♂) 肝臓の絶対重量、脾臓の絶対及び相対重量並びに副腎 の絶対重量の増加、副腎皮質のコレステリン様物質を 含む貪食細胞増加及び血小板数の減少 (♂) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇 (♀) 体重増加抑制、摂餌量の減少、血清中鉄濃度の低下、 副腎の相対重量の増加及び脾臓の繊維化 0. 1%以上で (♀♂) 血清中銅濃度、アルカリフォスファターゼ活性及びロ イシンアミノペプチダーゼ活性の上昇、肝臓及び腎臓 の相対重量の増加並びに肝臓の随外造血 (♂) 血清中鉄濃度の低下、コリンエステラーゼ活性の上昇、ト リグリセリド並びに副腎の相対重量及び腎臓の絶対重 量の増加 (♀) アルブミン及びリン脂質の減少、A/G比の低下 以上よりNOELは0. 004% (♂: 約1. 8mg/kg/day, ♀: 約1. 28mg/kg/day) と推定	[マウス] 肝細胞の壊死、変性等、間質の線 維化等の肝障害 肝硬変様の非可逆的変化の可能性	[ラット] 2. 5mg/kgで肝細胞の組織学的 変化 50mg/kgで肝細胞肥大	マウス 経口] 1 mg/kgで肝肥大	[ラット 混餌] 2. 2mg/kgで肝細胞肥大・副 腎皮質細胞空胞化	[ラット 混餌] 2mg/kg/day以上で、腎の 組織学的変化
生殖能及び 後世代に及 ぼす影響	[ラット 経口] 8mg/kgで、生存児数の減少及び胎児死亡率の増加		行動への影響、免疫抑制	[マウス] 5mg/kgで同腹児数減少 1. 8mg/kgで繁殖停止 [ラット] 25mg/kgで同腹児数減少、 生存率低下	[ラット] 2世代生殖毒性試験において 250ppm (P1), 25ppm (P2) で卵 巣間質細胞空胞化 250ppm (F1), 125ppm (F2) で新 生児体重、生存率低下	[ラット] 20あるいは7. 5mg/kg/day 以上で、それぞれ出生児 及び新生児の体重の低 下。 75mg/kg/dayで受胎率低 下及び着床阻害
催奇形性	[ラット 経口] NOEL: (親) 8mg/kg/day (児) 4mg/kg/day		[マウス] 35mg/kgで児動物に脳瘤	[ラット] 6mg/kgで内臓異常		
がん原性	[ラット 混餌] 慢性毒性試験24ヶ月目に屠殺した♀において、卵巣 の顆粒膜夾膜細胞腫の発生が0, 0. 004, 0. 02, 0. 1%の 各投与群において、それぞれ20匹中0例、19匹中 0例、18匹中0例及び19匹中5例に認められ、ま た0. 1%投与群の死亡例においても1例の卵巣黄体腫が 認められた		[マウス] 肝腫瘍 [ラット] 甲状腺濾胞細胞癌・甲状腺腺 腫 (雄) 甲状腺癌 (雌)	[マウス及びラット] 肝腫瘍		[ラット] 腎尿管の腺腫・腺癌
生体内運命	[ラット 混餌] 主として糞中に排泄、代謝物の構造確認できず。 尿中への排泄は1%以下で主要な尿中排泄物はメチル 基の水酸化体と思われる代謝物。 脂肪組織中濃度は血中濃度に対して♂: 109~2493倍、 ♀: 140~7972倍 肝臓中濃度は血中濃度に対して♂: 7~168倍、♀: 7~ 467倍			動物における半減期は遅 く、数カ月	ラットにおける半減期は、 雄で1. 5~4日、雌において は4~7日。	放射標識されたHCBDを投 与した場合、マウス及び ラットにおける放射活性 の半減期は72時間以内 腎においてHCBDの活性代 謝物が蓄積し、腎毒性を 示す
変異原性			Ames陽性	優性致死試験 陰性 (ラット) Ames陰性	in vitro及び in vivo系に おいて陰性	グルタチオン添加及び腎 S9存在下でAmes陽性、S CE陽性
その他	PCB混入食用油の摂取により、眼脂の増加、爪の変色、 嘔吐等				農業事故による暴露により 悪心、めまい、嘔吐等 急性毒性試験において自発 運動低下、運動失調、傾眠 傾向、振戦等の神経症状	
ADI	5 µg/kg/day		1. 25 µg/kg/day	RfD: 0. 2 µg/kg/day	2 µg/kg/day (RfD: 0. 4 µg/kg/day)	MRL: 0. 2 µg/kg/day